甲状腺全切术后血钙变化规律的研究

黄华[1] 孙蕊[2] 曹越[1] 董云伟[1] 胡神保[1] 李延龙[3] 李小毅[1]

[1]中国医学科学院 北京协和医学院 北京协和医院基本外科
[2]中国医学科学院北京协和医学院 整形医院整形外科
[3]中国医学科学院基础医学研究所 北京协和医学院 基础学院流行病学与卫生统计学系
通信作者：李小毅　E-mail：li.xiaoyi@263.net

摘要

目的：通过研究甲状腺全切术后 4 枚甲状旁腺移植患者血钙的变化规律，以探索自体移植的甲状旁腺功能恢复情况。

方法：选取北京协和医院 2012 年 4 月-2016 年 1 月间由同一组医生完成的甲状腺全切除术、术中进行了 4 枚甲状旁腺自体移植，且完成了一年随访的患者 21 例。采用重复测量方差分析比较术后 48 小时、1 周、1 月、6 月、1 年静脉血清总钙水平与术前水平的差异及其变化趋势。

结果：与术前相比，术后 48 小时血钙水平显著降低（1.83vs. 2.28 mmol/L, P=0.00）；术后 1 周血钙水平开始回升并达到术前水平（2.23vs. 2.28mmol/L, P=0.14）；术后 1 个月、6 个月、1 年血钙水平分别为 2.28、2.27、2.25mmol/L，较术前均无显著差异（P>0.05）。

结论：4 枚甲状旁腺自体移植的患者的血钙水平在术后 48 小时显著降低后逐渐回升、并能长期稳定，提示自体移植的甲状旁腺功能从术后 1 周开始恢复，并能长期保持。

关键词：甲状腺全切术；甲状旁腺功能减退症；甲状旁腺自体移植；低钙血症

Understanding the Changes of Blood Calcium after Total Thyroidectomy

HUANG Hua　SUN Rui　CAO Yue　DONG Yun-wei　HU Shen-bao　LI Yan-long　LI Xiao-yi

Abstract

Objective: To study the rehabilitation time of autotransplanted parathyroid through understanding the changes of blood calcium in total thyroidectomy patients with four parathyroid autotransplanted during surgery.

Methods: 21 patients underwent total thyroidectomy at Peking Union Medical College Hospital

from Apr. 2012 to Jan. 2016 by the same surgeon group were included. Serum calcium levels 48 hours, 1 week, 1 month, 6 months and 1 year after surgery were collected and analyzed with repeated ANOVA after logarithm processing.

Results: Serum calcium levels significantly decreased 48 hours after thyroidectomy(P=0.00), while recovered 1 week after that (P=0.14). No significant difference in serum calcium levels were found between more than 1-monthpost-operative and pre-operative status.

Conclusions: Blood calcium level could gradually pick up after 48 hours after total thyroidectomy with 4 parathyroid gland autotransplanted, which means parathyroid could begin to recover in one week after auto transplantation.

Keywords: Thyroidectomy; Hypoparathyroidism; Parathyroid autotransplantation; Hypocalcemia

前言

甲状腺癌的发病率增加现已是全球范围内的普遍现象[1, 2]，手术治疗为其最常用有效的治疗方法，其中甲状腺全切手术是最常见的术式。在我国，甲状腺全切术后甲状旁腺功能减退的发生率可达 4.3%[3]。韩国一项纳入全国 19 余万例的调查结果显示永久性甲状旁腺功能减退的发生率可以达到约 5%[4]。由此可见，接受甲状腺癌手术的患者中有相当数量的患者术后出现了永久性甲状旁腺功能减退。高度重视、认真防治术后甲状旁腺功能减退意义重大。合理选择甲状腺全切的手术患者，术中仔细解剖并保留甲状旁腺或者自体移植不能原位保留的甲状旁腺都是可以采取的、减少术后永久性甲状旁腺功能减退发生的措施。

虽然不少研究均建议，术中一旦发现无法原位保留甲状旁腺，应常规行自体移植术[5-9]。但是，鲜有研究能够直接显示：是移植的甲状旁腺存活、发挥了功能而降低了术后甲状旁腺功能减退的发生。甲状腺患者术后短期内低钙血症的发生率为 1.6%-68%[10, 11]。有研究提示：手术中种植到肌肉袋中的新鲜甲状旁腺需要 6-8 周才能恢复正常功能，血钙水平方可逐渐上升[12]；Palazzo FF 等[13]的研究显示至术后 2-3 月后，绝大部分患者才可以停止服用钙剂（血钙可以达到 2.0mmol/L 以上）。但是，目前仍缺乏足够证据表明移植后甲状旁腺真正发挥作用的恢复规律。

人群中绝大部分人有 4 枚甲状旁腺[5, 14]。因此，我们选取甲状腺癌行甲状腺全切手术中移植 4 个甲状旁腺的病人，并研究其术后血钙的变化情况，以通过定量分析术后甲状旁腺全部移植病人的血钙变化来展现移植后甲状旁腺的功能变化，为临床诊治术后甲状旁腺功能减退提供依据。

对象与方法

1. 研究对象

回顾北京协和医院基本外科 2012 年 4 月-2016 年 1 月由同一组医生完成的甲状腺全切除术患者共 756 例，收集 术中经快速冰冻病理检查证实后、予 4 枚甲状旁腺移植的患者。术

后患者若出现严重麻木或抽搐，则即刻给予 1-2g 葡萄糖酸钙静脉输入（反复出现抽搐者，重复静脉补钙治疗），同时开始常规口服补钙治疗（钙尔奇 D 600mg bid），需要时同时给予罗盖全 0.25ug qd 或 bid；若患者没有明显症状，但检查发现血钙低于 2.0mmol/L 后亦开始常规口服补钙治疗；在口服补钙治疗、血钙升至 2.0mmol/L 后，逐步停用罗盖全、钙剂。

本研究初始纳入标准：①初次接受甲状腺全切手术且进行 4 枚甲状旁腺移植的患者；②术前和术后规律监测血钙水平、有完整临床病理资料的患者。排除标准：术后未给予补钙治疗且术后 48 小时血钙大于 2.0mmol/L 的患者；②未完成为期一年的规律随访者。

2. 数据收集

收集所有纳入研究患者的临床及病理资料，包括年龄、性别、手术方式、病理结果、术后低钙症状、补钙等用药情况，记录术前、术后 48 小时、1 周、1 个月、6 个月及 1 年的血钙水平。

3. 统计学方法

血钙水平呈正偏态分布、经对数（lg10）转换后近似正态分布，以几何均数及其 95%置信区间描述血钙平均水平，采用重复测量方差分析比较不同时间点的血钙水平，$P<0.05$ 为差异有统计学意义；所有分析均采用 SPSS 22.0 软件(SPSS Inc, Chicago)进行，绘图采用 Graphpad Prism 6 软件(Graphpad SoftwareInc, San Diego)。

研究结果

一、一般资料

在此期间共有 42 例手术患者移植了 4 枚甲状旁腺，约占所有手术患者的 5.6%；剔除术后未予补钙、且 48 小时血钙大于 2.0mmol/L 的 5 例后，共 37 例符合初始纳入标准。其中有完整的 1 年随访数据的共 21 例，为最终纳入患者。其临床信息描述见表 1。

表 1 21 例纳入患者的临床信息

临床参数		例数
性别	男	6
	女	15
术前合并症	甲亢	2
	慢性甲状腺炎	3
手术方式	甲状腺全切除术+双侧中央区淋巴结清扫	15
	甲状腺全切除术+双侧中央区淋巴结清扫+单侧 II/III/IV 区侧方淋巴结清扫	6
术后病理	甲状腺乳头状癌	21

共 13 例患者（61.9%）于术后 48 小时内出现低钙症状，其中 8 例（38.1%）于术后第一天出现，5 例（23.8%）于术后第二天出现；4 例表现为手足抽搐（19.0%），9 例（42.9%）仅表现为手足麻木感；其中 8 例（33.3%）患者接受了静脉补钙治疗，分别共静脉补充葡萄糖酸钙 3g、6g、5g、2g、3g、3g、1g、2g 后症状好转并过渡为口服补钙治疗，其余患者均给予常规的口服补钙治疗，术后 2-4 周左右逐步减量、停止补钙治疗；全部患者中仅 2 例患

者接受过罗盖全治疗（9.5%，分别使用 4 天、7 天）。**随访**中未观察到在逐渐减、停钙剂后因低钙症状复发而重新服用钙剂的患者。

二、研究对象血钙及 PTH 水平

所有 37 例患者的血钙水平描述见表 2。

表 2 所有患者的不同时间血钙水平（mmol/L）

时间	例数	几何均数	95%置信区间
术前	37	2.28	2.25-2.31
术后 48 小时	37	1.83	1.80-1.86
术后 1 周	36	2.23	2.18-2.29
术后 1 月	29	2.28	2.23-2.33
术后 6 月	34	2.27	2.24-2.32
术后 1 年	30	2.27	2.24-2.31

最终纳入的 21 例患者的各时间血钙水平见表 3。

表 3 21 例患者不同时间血钙水平（mmol/L）

序号	术前	术后				
		48 小时	1 周	1 月	6 月	1 年
1	2.25	1.86	2.13	2.21	2.25	2.14
2	2.28	1.73	2.10	2.26	2.32	2.32
3	2.14	1.74	1.95	2.30	2.14	2.30
4	2.22	1.86	2.20	2.24	2.16	2.16
5	2.25	1.95	2.12	1.95	2.22	2.27
6	2.34	1.93	2.38	2.24	2.27	2.23
7	2.23	1.79	2.29	2.37	2.26	2.28
8	2.26	1.76	2.13	2.27	2.16	2.23
9	2.17	1.87	2.34	2.27	2.32	2.28
10	2.16	1.65	1.91	2.06	2.19	2.17
11	2.48	1.76	2.65	2.52	2.39	2.43
12	2.37	1.87	2.43	2.23	2.23	2.17
13	2.34	1.98	2.15	2.31	2.22	2.22
14	2.36	1.91	2.38	2.43	2.18	2.27
15	2.19	1.85	2.19	2.31	2.32	2.23
16	2.35	1.96	2.28	2.44	2.37	2.34
17	2.33	1.96	2.39	2.34	2.55	2.36
18	2.24	1.79	2.31	2.24	2.21	2.31
19	2.40	1.86	2.35	2.31	2.42	2.38
20	2.43	1.77	1.87	2.31	2.41	2.32

21	2.21	1.80	2.35	2.36	2.18	2.26

所有患者术前均未测 PTH 水平。在末次随诊时，患者的 PTH 水平为 28.27±11.60pg/mL（21.9～57.6pg/mL；正常值范围 12.0～68.0pg/mL）。

三、不同时间点的血钙水平比较

以术前血钙水平作为比较对象，分别将 21 例患者术后 48 小时、1 周、1 月、6 月、1 年或以上的静脉血清总钙水平取对数（lg10）后进行重复测量资料的方差分析比较，结果发现：与术前相比，术后 48 小时血钙水平显著降低（1.83 vs. 2.28 mmol/L, *P*<0.001）；术后 1 周血钙水平开始回升（*P*=0.14），术后 1 个月（*P*=0.91）、6 个月（*P*=0.59）、1 年（*P*=0.06）各时间点血钙水平与术前比较均无显著性差异(详见表 4; 血钙水平随时间变化情况见图 1)。

表 4 不同时间血钙水平比较（mmol/L）

时间	几何均数	95%置信区间	*P*值*
术前	2.28	2.24-2.33	-
术后 48 小时	1.83	1.79-1.87	0.000
术后 1 周	2.23	2.15-2.32	0.144
术后 1 月	2.28	2.23-2.34	0.913
术后 6 月	2.27	2.23-2.32	0.586
术后 1 年	2.25	2.21-2.29	0.055

*：术后各时间血钙水平与术前相比

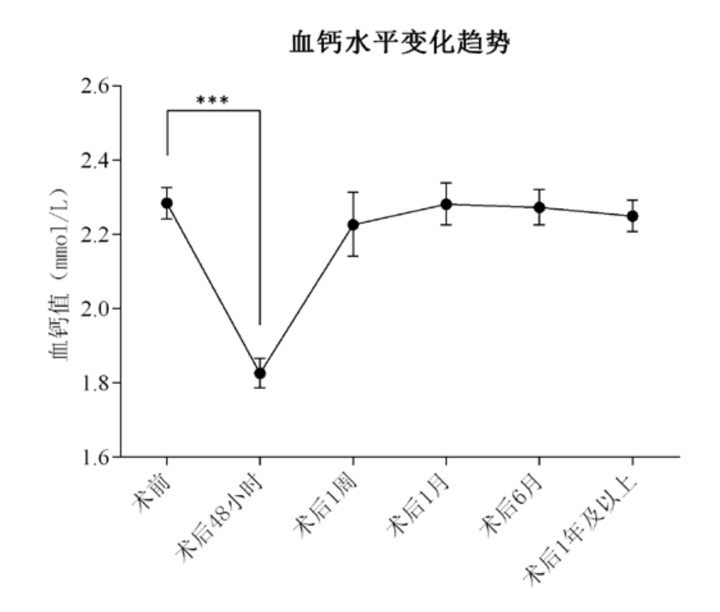


图1血钙水平变化趋势

讨论

由于解剖位置及术中操作所限，甲状腺全切术往往会不可避免地伤及甲状旁腺，导致一

过性甚至永久性甲状旁腺功能减低。术中精细解剖、原位保留血运良好的甲状旁腺是首选的预防术后甲状旁腺功能低减的措施；但是术中无法原位保留甲状旁腺或者保留其血供，则需要对切除的甲状旁腺进行移植术[5-7]。多数研究已经表明甲状旁腺移植可以减少术后甲状旁腺功能减退的发生[8, 9, 15, 16]，但是目前仍难以区分是原位保留的甲状旁腺功能逐渐恢复、还是移植的甲状旁腺逐渐发挥作用而使患者血钙水平逐渐回升。此外，移植后的甲状旁腺真正发挥作用的时间和效果仍存在争议。因此，本研究有意选取甲状腺全切术时移植了 4 枚甲状旁腺的患者为研究对象、以静脉血清总钙水平作为甲状旁腺功能评估指标，分析“完全移植的甲状旁腺”功能恢复及变化规律，并通过超过一年的随访、来确认甲状旁腺移植的长期效果，从而为临床医生诊治甲状腺术后甲状旁腺功能减退提供参考依据。

甲状旁腺的数目在不同个体中可为 2-6 个不等，在极少数人体内甚至可多达十几个[17]。来自大体解剖的数据中 4 枚甲状旁腺者的比例可高达 84-93%[14, 18]。为保证研究对象的一致性，本研究仅纳入行 4 枚甲状旁腺移植的患者（42 例），并剔除了其中未给予补钙治疗、且术后 48 小时血钙水平高于 2.0mmol/L 的患者（5 例，11.9%），保证研究能较好地反映甲状旁腺全部移植后患者血钙变化情况；同时，为研究移植后的长期效果，研究只纳入随诊超过 1 年的患者数据。本研究中可疑超过 4 枚甲状旁腺的患者 5 例（即术后 48 小时血钙水平超过 2.0mmol/L 者），占 11.9%，与文献中报道的数据大致相符[14, 18]。

通常甲状腺全切术中行甲状旁腺原位保留或移植的患者术后短期内血钙最低值出现在术后 48-72 小时[19]，此后随着保留的甲状旁腺功能逐步恢复和采取补钙等措施，患者血钙水平逐渐上升。因此，我们在术后早期选取了 48 小时作为固定的观察时间点（若患者在此时间点前后出现明显的低血钙症状、如抽搐，我们会随时检测血钙水平、并给予补钙治疗），并监测术后 1 周、1 个月、6 个月、1 年血钙水平，以明确中远期血钙变化情况。本研究结果显示（表 3 及表 4），虽然患者均给予了补钙治疗，但是术后 48 小时血钙水平较术前仍显著降低（1.83 vs. 2.28mmol/L，P<0.001）；术后 1 周时，虽然患者仍在接受补钙治疗，但是血钙水平已经明显回升、与术前水平接近（2.23 vs. 2.28mmol/L, P=0.14），这表明在手术后 1 周内移植的甲状旁腺已经逐步开始发挥功能；之后患者逐渐减少钙剂的使用，至术后 1 月时，患者已基本停止补钙治疗、而血钙水平与术前已无差异（2.28 vs. 2.28mmol/L, P=0.91），提示患者的甲状旁腺功能已经基本恢复；在术后半年、1 年时，未补钙的情况下，血钙水平正常，甲状旁腺功能维持稳定，无 1 例发生永久性甲旁减的情况。这些患者的最长随访时间有 8 人在 1 年半以上，9 人在 2 年以上，4 人在 3 年以上，其血钙水平均稳定于 2.10mmol/L 以上，在末次随诊时，所有患者的 PTH 水平自 21.9-57.6pg/mL 不等（28.27±11.60pg/mL），均在我院正常范围内。若将因未完成规律随访而未内纳入比较研究的 16 名涵盖在内，在所有 37 例患者中，虽然术后各时间点的有效数据的个数不同，我们依旧能从这些数据中看出相似的血钙水平的变化趋势（表 2）。所有随访患者没有因为低钙症状而再次服用钙片者。因此，甲状腺全切术中移植 4 枚甲状旁腺，仍能较好地保留、恢复甲状旁腺功能，避免永久性甲旁减的发生；而且，从这一些系列血钙监测的结果可以看到：移植的甲状旁腺很早就可以逐步发挥作用，术后 4 周其功能基本完全恢复。以往已有学者研究术中移植至肱桡肌的甲状旁腺的生理活性：采用电子显微镜分析术后 1 周、2 周和 4 周的甲状旁腺移植物显示，移植的甲状旁腺在术后 1-2 周开始恢复功能，术后 4 周其功能可基本完全恢复[20]。国内学者通过同侧头静脉取血检测甲状旁腺素水平以判断移植至肱桡肌的甲状旁腺活性，以对侧头静脉血

液检测结果为参照，结果显示术后 7 天时双侧头静脉血液内 PTH 浓度差值上升，术后 1 月时移植同侧的头静脉血液内 PTH 水平显著高于对侧，提示移植至肱桡肌的甲状旁腺已具有生物活性[21]。但这些研究均未除外术中原位保留的甲状旁腺的代偿作用对研究结果的影响，也未证实产生活性的甲状旁腺移植物的功能是否可满足正常生理需要。本研究尽量选择仅有移植旁腺的患者、排除非移植旁腺的干扰进行研究，采取了与症状相关、而且是诊治终点指标的血钙水平作为评价指标，并得到了与之前的研究相同的时间截点。

另外需要注意的一个细节问题是怎样移植甲状旁腺才能获得较好的功能恢复？本研究中患者均由一组手术医生实施手术，并采取如下颗粒包埋法：先取下足够冰冻病理诊断的甲状旁腺组织送检（一般为旁腺腺体的 1/4～1/3）以证实其组织学成分，同时将其余的旁腺组织浸泡于冷 0.9%氯化钠溶液中；在条件许可的情况下，尽早将证实为甲状旁腺的组织移植入肌肉中、减少旁腺离体的时间；移植时，用刀片将旁腺切为很小的组织块(约 1mm×1mm×1mm)，然后移植于准备好的胸锁乳突肌肌袋内（注意肌肉袋内不要出血），最后以丝线关闭肌肉袋（丝线留作移植部位的标识）。本研究采用的方法与以往研究采用的移植方法类似[22]。本研究的结果显示，采取这样的移植方法后，甲状旁腺存活良好、这样的移植方法切实有效。

本研究存在一定的局限性。首先，无法确保纳入研究的所有患者的全部甲状旁腺均被移植；其次，由于本研究实为回顾性研究，在研究之初，我们并未将甲状旁腺素水平作为检测指标，因此无法获得甲状旁腺素（PTH）的水平变化情况，缺少直接反应甲状旁腺功能的数据；但在末次随诊中，所有患者均检测了其甲状旁腺水平，且均在正常范围内。但是，通过纳入排除标准的筛选，我们尽可能排除了未全部移植甲状旁腺的患者；而血清总钙检测方便、准确、价廉，并且是术后低钙治疗的依据和纠正目标（通常将血钙升至 2.0mmol/L 后，能较好地消除症状、并避免长期低血钙的并发症），因此我们采用了血清总钙水平作为反应甲状旁腺功能的指标。

综上所述，我们发现，在常规补钙治疗的情况下，多数患者移植后 1 周血钙水平明显回升并开始钙剂减量，至移植后 1 月血钙能恢复到正常或术前水平；停止钙剂补充后血钙水平依然能保持长期稳定。这提示我们：良好自体移植的甲状旁腺在移植后一周左右其功能开始逐渐恢复，移植后一月左右其功能可恢复至接近术前水平，并可长期维持。

参考文献

1. 杨雷,王宁.甲状腺癌流行病学研究进展[J].中华预防医学杂志,2014,48(8):744-748.
2. Pellegriti G, Frasca F, Regalbuto C, et al. Worldwide increasing incidence of thyroid cancer: update on epidemiology and risk factors. J Cancer Epidemiol 2013, 2013:965212.
3. 中华医学会内分泌学分会,中华医学会外科学分会内分泌学组,中国抗癌协会头颈肿瘤专业委员会等.甲状腺结节和分化型甲状腺癌诊治指南[J].中华核医学与分子影像杂志,2013,33(2):96-115.
4. Seo GH, Chai YJ, Choi HJ, et al. Incidence of permanent hypocalcaemia after total thyroidectomy with or without central neck dissection for thyroid carcinoma: a nationwide claim study. Clin Endocrinol (Oxf) 2016, 85(3):483-487.
5. Zhu J, Tian W, Xu Z, et al. Expert consensus statement on parathyroid protection in

thyroidectomy. Ann Transl Med 2015, 3(16):230.
6. Tartaglia F, Blasi S, Giuliani A, et al. Parathyroid autotransplantation during total thyroidectomy. Results of a retrospective study. Int J Surg 2016, 28 Suppl 1:S79-83.
7. 徐国辉,张乃嵩,宋韫韬等.甲状腺手术中甲状旁腺自体移植效果评价[J].中华耳鼻咽喉头颈外科杂志,2012,47(8).
8. Agha A, Scherer MN, Moser C, et al. Living-donor parathyroid allotransplantation for therapy-refractory postsurgical persistent hypoparathyroidism in a nontransplant recipient - three year results: a case report. BMC Surg 2016, 16(1):51.
9. Olson JA, Jr., DeBenedetti MK, Baumann DS, et al. Parathyroid autotransplantation during thyroidectomy. Results of long-term follow-up. Ann Surg 1996, 223(5):472-478; discussion 478-480.
10. Raffaelli M, De Crea C, Carrozza C, et al. Combining early postoperative parathyroid hormone and serum calcium levels allows for an efficacious selective post-thyroidectomy supplementation treatment. World J Surg 2012, 36(6):1307-1313.
11. Alhefdhi A, Mazeh H, Chen H. Role of postoperative vitamin D and/or calcium routine supplementation in preventing hypocalcemia after thyroidectomy: a systematic review and meta-analysis. Oncologist 2013, 18(5):533-542.
12. Gregory W. Randolph (2013) SURGERY OF THE THYROID AND PARATHYROID GLAND, Philadelphia: Saunders, Elsevier Inc. 2013.
13. Palazzo FF, Sywak MS, Sidhu SB, et al. Parathyroid autotransplantation during total thyroidectomy--does the number of glands transplanted affect outcome? World J Surg 2005, 29(5):629-631.
14. Lappas D, Noussios G, Anagnostis P, et al. Location, number and morphology of parathyroid glands: results from a large anatomical series. Anat Sci Int 2012, 87(3):160-164.
15. Guerrero MA: Cryopreservation of parathyroid glands. Int J Endocrinol 2010, 2010:829540.
16. 黄久佐,汪劭婷,李小毅.甲状腺术后永久性甲状旁腺功能低减的防治[J].中国普外基础与临床杂志,2012,19(8).
17. Fancy T, Gallagher D, 3rd, Hornig JD: Surgical anatomy of the thyroid and parathyroid glands. Otolaryngol Clin North Am 2010, 43(2):221-227, vii.
18. Akerstrom G, Malmaeus J, Bergstrom R: Surgical anatomy of human parathyroid glands. Surgery 1984, 95(1):14-21.
19. Youngwirth L, Benavidez J, Sippel R, et al. Postoperative parathyroid hormone testing decreases symptomatic hypocalcemia and associated emergency room visits after total thyroidectomy. Surgery 2010, 148(4):841-844; discussion 844-846.
20. El-Sharaky MI, Kahalil MR, Sharaky O, et al. Assessment of parathyroid autotransplantation for preservation of parathyroid function after total thyroidectomy. Head Neck 2003, 25(10):799-807.
21. 宋韫韬,张乃嵩,徐国辉.甲状旁腺自体移植术后移植甲状旁腺的功能评价[J].中国肿瘤外科杂志,2013,5(2):82-86.
22. 朱精强,苏安平.甲状旁腺自体移植的现状及思考[J].中华外科杂志,2017,55(8):566-569.